

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-236972

(43)Date of publication of application : 08.09.1998

(51)Int.Cl.

A61K 38/00  
A61K 9/06  
A61K 9/08  
A61K 38/22  
// C07K 14/47

(21)Application number : 09-045976

(71)Applicant : MITSUBISHI CHEM CORP

(22)Date of filing : 28.02.1997

(72)Inventor : MANO TOMIYA  
SOGAWA SHUNJI  
INOUE ERI  
KINOMOTO OSAMU  
YANO SHINJI

## (54) LACRIMAL FLUID-SECRETION PROMOTER

## (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new lacrimal fluid-secretion promoter for promoting secretion of lacrimal fluid and effective to a disease caused by shortage of the secretion of the lacrimal fluid, such as dry eye by using a ligand of a corticotrophin hormone-releasing hormone receptor as an active ingredient.

SOLUTION: This lacrimal fluid-secretion promoter contains a ligand of a corticotrophin hormone-releasing hormone receptor (a CRH receptor). The ligand of the CRH receptor is preferably a CRH analogue, more preferably the human CRH of the formula. The CRH analogue is readily obtained by a peptide synthetic method or a gene recombinant method. An administration form of the objective promoter is preferably an eye drop or an injection when the CRH receptor ligand is a peptide. When the CRH receptor is used as the injection, the active ingredient is usually included so as to be 0.001-1wt.% in physiological saline. When the CRH receptor is used as the eye drop, a buffer substance, an isotonicizing agent, etc., are added to the solution obtained by dissolving 0.001-1wt.% active ingredient in water. Generally, the divided dose of the active ingredient is 1.5  $\mu$ g/kg body weight.

Asp Glu Gln Phe<sup>1</sup> Tyr<sup>2</sup> Ile<sup>3</sup> Ser<sup>4</sup> Leu<sup>5</sup> Asp<sup>6</sup> Leu<sup>7</sup> Thr<sup>8</sup> Phe<sup>9</sup> Tyr<sup>10</sup> Leu<sup>11</sup> Arg<sup>12</sup>  
 1 5 10 15  
 Glu<sup>16</sup> Val<sup>17</sup> Leu<sup>18</sup> Glu<sup>19</sup> Asn<sup>20</sup> Ala<sup>21</sup> Arg<sup>22</sup> Asn<sup>23</sup> Glu<sup>24</sup> Leu<sup>25</sup> Ala<sup>26</sup> Gln<sup>27</sup> Glu<sup>28</sup> Ala<sup>29</sup> Ser<sup>30</sup>  
 20 25 30  
 Ser<sup>31</sup> Asp<sup>32</sup> Arg<sup>33</sup> Tyr<sup>34</sup> Leu<sup>35</sup> Met<sup>36</sup> Glu<sup>37</sup> Ile<sup>38</sup> Ile<sup>39</sup>  
 35 40

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-236972

(43) 公開日 平成10年(1998) 9月8日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	F I	
A 6 1 K 38/00	ABL	A 6 1 K 37/02	ABL
9/06		9/06	V
9/08		9/08	V
			F
38/22		C 0 7 K 14/47	Z N A

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 5 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平9-45976

(22) 出願日 平成9年(1997) 2月28日

(71) 出願人 000005968

三菱化学株式会社

東京都千代田区丸の内二丁目5番2号

(72) 発明者 真野 富也

大阪府茨木市北春日丘1丁目23番17号

(72) 発明者 十川 俊二

大阪府八尾市八尾木北3丁目84番地

(72) 発明者 井上 恵里

兵庫県姫路市別所町別所708番地

(72) 発明者 木野本 修

東京都千代田区丸の内2丁目5番2号 三

菱化学株式会社医薬カンパニー内

(74) 代理人 弁理士 長谷川 曉司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 涙液分泌促進剤

(57) 【要約】

【課題】 ドライアイ等に有効な涙液分泌促進剤を提供する。

【解決手段】 CRH受容体のリガンド、例えばCRH類似体を有効成分として含有する。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン受容体のリガンドを有効成分として含有することを特徴とする涙液分泌促進剤。

【請求項2】 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン受容体のリガンドがCRH類似体である請求項1記載の涙液分泌促進剤。

【請求項3】 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン類似体が配列番号1に示されるアミノ酸配列で表される請求項2に記載の涙液分泌促進剤。

【請求項4】 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン類似体が配列番号2に示されるアミノ酸配列で表される請求項2に記載の涙液分泌促進剤。

【請求項5】 ドライアイ、乾燥性角膜炎および眼球乾燥症のいずれかの予防および／または治療剤であることを特徴とする請求項1ないし4のいずれかに記載の涙液分泌促進剤。

【請求項6】 点眼剤又は注射剤又は軟膏剤であることを特徴とする請求項1ないし5のいずれかに記載の涙液分泌促進剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン受容体のリガンドを有効成分とする涙液分泌促進剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】現在、全世界の多数の人々が、ドライアイ、眼球乾燥症、乾燥性角膜炎などと診断される、涙液の不足に起因する疾患に悩んでいる。これらの疾患の大きな原因の一つは、シェーグレン症候群と称されている自己免疫異常であるとされており、この観点からの治療の可能性が検討されている（あたらしい眼科、11（8）、1187～1195、1994年）。また、シェーグレン症候群の眼球乾燥に対して、アネトールトリチオンが涙液分泌を促進することが報告されている（診断と新薬、第26巻、11号、105～127、1989年）。さらに、ビタミンAの点眼がドライアイに有効であることも報告されている（あたらしい眼科、10（10）、1685～1686、1993年）。

【0003】このように、ドライアイ等の涙液不足に起因する疾患に対する薬剤は種々検討されているが、満足すべきものは見出されていないのが現状である。一方、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（Corticotropin Releasing Hormone；以下これを「CRH」と略称することがある）は、副腎皮質刺激ホルモン放出因子（CRF）ともいわれ、41個のアミノ酸からなるポリペプチドであり、視床下部から分泌され下垂体前葉に作用し、ACTH（副腎皮質刺激ホルモン）の合成および分泌を促進するホルモンである。その一次構造は、Valeらにより初めてヒツジよ

り単離・決定され、（Vale W, et al., Science, 213, 1394-1397 (1981)）、さらにShibaharaらにより、ヒツジとは7個のアミノ酸が異なるヒトCRHの構造が明らかにされた（Shibahara S, et al., EMBO J., 2, 775-779 (1983)）。その後多くの研究者によってその基礎的さらに臨床的研究が進められてきた。

【0004】これらの検討によりCRHは、特にヒト下垂体ACTH分泌の直接かつ特異的な刺激作用を有しており、下垂体レベルでのACTH刺激剤、すなわち視床下部病変と下垂体病変とを鑑別しうる画期的診断薬として有用であることが確認されている（Endocrine J., 40 (5), 571-579 (1993)、同581-589 (1993)、同597-606 (1993)等参照）。

## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、ドライアイ等の涙液分泌の不足に起因する疾患に対する新たな薬剤を提供することを目的としている。

## 【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、より優れた涙液分泌促進剤の開発について鋭意研究を重ねた結果、CRHが涙液分泌に対して促進的に働くことを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、CRH受容体のリガンドを有効成分として含有することを特徴とする涙液分泌促進剤である。

【0007】この発明の好ましい態様によれば、CRH受容体のリガンドがCRH類似体である上記涙液分泌促進剤；CRH類似体が配列番号1に示されるアミノ酸配列で表される上記涙液分泌促進剤；CRH類似体が配列番号2に示されるアミノ酸配列で表される上記涙液分泌促進剤；ドライアイ、乾燥性角膜炎および眼球乾燥症のいずれかの予防および／または治療剤である上記涙液分泌促進剤；点眼剤又は注射剤又は軟膏剤である上記涙液分泌促進剤が提供される。

## 【0008】

【発明の実施の形態】以下、本発明につき詳細に説明する。本発明の涙液分泌促進剤は、CRH受容体のリガンドを有効成分として含有する。CRH受容体のリガンドとは、CRH受容体に特異的な親和性又は結合能を有する物質を意味する。

【0009】本発明の涙液分泌促進剤の有効成分としては上記CRH受容体のリガンドであって涙液分泌に対して促進的に働き、生理学的及び薬学的に許容し得るものであればいかなる物質も使用することができる。これらCRH受容体のリガンドの中で、本発明の涙液分泌促進剤の有効成分としては、CRH類似体が好ましく、中でも、後記配列表の配列番号1に示されるヒトCRH（特開昭59-199662号公報）又は配列番号2に示さ

れるヒツジCRH (米国特許第4, 415, 558号公報) がより好ましく、ヒトCRHが最も好ましい。

【0010】ここで、CRH類似体とは、配列番号1のヒトCRH、配列番号2のヒツジCRH又はその他物質等に由来するCRHのアミノ酸配列、それらのアミノ酸配列に対し1もしくは数個のアミノ酸残基が置換、欠失、挿入あるいは修飾された改変体アミノ酸配列並びにCRH及び改変体アミノ酸配列とサイトトキシン等が結合した結合体アミノ酸配列であって、CRH受容体に特異的な親和性又は結合能を有する物質を意味する。具体的には、特開昭59-199662号、特開昭59-206342号、特表昭61-502396号、特表昭61-502396号、特表平5-501616号、特表平3-501858号、特表平5-505821号、特表平5-508871号、特表平5-502336号、米国特許第4, 415, 558号及び米国特許第5, 439, 885号公報等に記載されているCRHおよびその改変体アミノ酸配列並びに米国特許第5, 132, 111号に記載のゲロニン (gelonin) やリシンA (ricinA) 等のサイトトキシンとの結合体アミノ酸配列を挙げることができる。

【0011】本発明で用いるCRH類似体は、上記した公報等に記載されている、それ自体既知の通常用いられる、ペプチド合成法もしくはそれに準じた方法、又は遺伝子組換え法により容易に製造することができる。上記公報には、CRH類似体がACTHの分泌促進、血圧低下作用等を有することが記載されているが、涙液分泌に対して促進的に働き涙液分泌促進剤として有用であることについては何らの記載も示唆もされていない。

【0012】本発明に係る涙液分泌促進剤は、眼刺激を伴わずに涙液の分泌を促進するのでドライアイ、乾燥性角膜炎、眼球乾燥症など、涙液分泌の促進や角膜の保護が必要とされる諸疾患および症状の予防、治療に有効である。本発明に係る涙液分泌促進剤は、注射剤、点眼剤又は軟膏剤又は経口剤として投与される。これらの投与形態の中で、CRH受容体リガンドがペプチドである場合は点眼剤又は注射剤が好ましい。

【0013】経口剤の場合は、錠剤、カプセル剤、粉剤、液剤、エリキシル剤等の常用の任意の剤型とすることができる。例えばカプセル剤の場合には、通常のゼラチンタイプのカプセルが用いられる。また、錠剤、粉剤の場合には、製剤で常用されている種々の補助剤を配合することができる。これらのカプセル剤、錠剤、粉剤は、通常5~95重量%、好ましくは25~90重量%の有効成分を含んでいる。

【0014】液剤の場合には、水、ミネラル油、大豆油、ピーナッツ油、ごま油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等の種々の天然物起源又は合成の液体が用いられる。特に、水を用いて液剤とする場合は、アルギニン、リジンおよびヒスチジン等の塩基性ア

ミノ酸を補助剤として用いるのが好ましい (特開平4-108737号公報参照)。

【0015】注射剤の場合には、通常生理食塩水に有効成分を0.001~1重量%となるように含有させればよい。点眼剤の場合には、水に有効成分が0.001~1重量%となるように溶解したものに、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、粘稠剤などの常用の各種の補助剤を適宜添加すればよい。

【0016】緩衝剤としては、たとえばリン酸緩衝剤、ホウ酸緩衝剤、クエン酸塩緩衝剤、酒石酸緩衝剤、酢酸塩緩衝剤、アミノ酸などが用いられる。等張化剤としては、たとえばソルビトール、グルコース、マンニトールなどの糖類、グリセリン、プロピレングリコールなどの多価アルコール類、塩化ナトリウムなどの塩類などが用いられる。

【0017】防腐剤としては、たとえば塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウムなどの第四級アンモニウム塩、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチルなどのパラオキシ安息香酸エステル類、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、ソルビン酸およびそれらの塩、チメロサル、クロロブタノールなどが用いられる。

【0018】粘稠剤としては、たとえばヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースおよびそれらの塩などが用いられる。軟膏剤の場合は、ワセリン等の適当な基剤に有効成分が0.001~1重量%となるように配合して均一に混和し、さらに必要に応じて保存剤、安定剤、その他の適当な添加剤を加えて調製される。

【0019】本発明に係る涙液分泌促進剤の投与量は患者の年齢、体重、症状、疾患の重篤度等により変動し、最終的には臨床医によって決定されるべきものであるが、一般には有効成分として約1.5μg/kg体重/回投与される。

【0020】

【実施例】

実施例1

体重約2kgの雄性日本家兎を用いて、CRH溶液の涙液分泌への影響を試験した。CRH (三菱化学社製 組換えヒトCRH) 溶液は、生理食塩水に0.01重量%になるように溶解 (pH7.5) して用いた。

【0021】家兎8羽の眼に0.4%塩酸オキシプロカイン (参天製薬) を3分間隔で2回、各30μl点眼し、3分後に吸水紙にて結膜囊内の水分を吸収した後、片眼に0.01%CRH溶液、他眼に生理食塩水を、それぞれ50μl点眼した。点眼の3分後に再度吸水紙にて結膜囊内の水分を吸収し、さらに10分後および20分後に、5×30mmの大きさの短冊状濾紙を下眼瞼と球結膜の間に挿入して涙液を採取し、その重量を測定し

た。その結果、点眼10分後における涙液量は、生理食塩水群が $4.6 \pm 0.6$  mgに対し、0.01%CRH溶液群は $7.3 \pm 0.4$  mgであり、点眼後20分後における涙液量は、生理食塩水群が $6.7 \pm 0.5$  mgに対し、0.01%CRH溶液群は $8.5 \pm 0.9$  mgであり、生理食塩水を点眼した対照群と比較してCRH溶液点眼群の涙液量に有意な増加がみられた。なお、点眼後に閉眼や瞬目等の投与薬剤の眼刺激性を示す顕著な行動は認められなかった。

【0022】

【発明の効果】本発明の薬剤は、眼刺激を伴わずに涙液分泌を促進する作用を有しており、ドライアイ等涙液分\*

配列

Ser Glu Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Thr Phe His Leu Leu Arg  
1 5 10 15  
Glu Val Leu Glu Met Ala Arg Ala Glu Gln Leu Ala Gln Gln Ala His  
20 25 30  
Ser Asn Arg Lys Leu Met Glu Ile Ile  
35 40

【配列表】

配列番号：2

配列の長さ：41

配列の型：アミノ酸

鎖の数：1本鎖

配列

Ser Glu Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Thr Phe His Leu Leu Arg  
1 5 10 15  
Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His  
20 25 30  
Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala  
35 40

【図面の簡単な説明】

【図1】ヒトCRHの涙液分泌促進作用を示す図であり、図中縦軸は涙液分泌量を示し、\*は対照群（Con

\*泌の不足に起因する疾患の予防および／または治療剤として有用である。

【配列表】

配列番号：1

配列の長さ：41

配列の型：アミノ酸

鎖の数：1本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

10 起源：

生物名：ヒト

20※トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

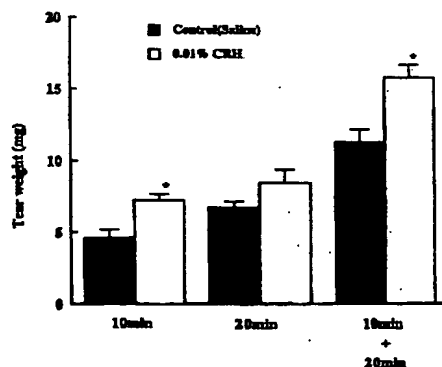
起源：

生物名：ヒツジ

※

trol：生理食塩水点眼群）との有意差（ $p < 0.01$ ）を示す。

【図1】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6

識別記号

F I

// C 0 7 K 14/47

Z N A

A 6 1 K 37/24

(72) 発明者 矢野 慎二

東京都千代田区丸の内2丁目5番2号 三  
菱化学株式会社医薬カンパニー内